·综述与专论·

# 迷走神经刺激在慢性心力衰竭炎症及凋亡机制中的应用研究进展

胡宇驰, 代松源, 赵玲*, 赵璐露

650500 云南省昆明市，昆明医科大学附属第一医院心内科
*通信作者：赵玲，教授；E-mail：zhaoling580@126.com

【摘要】 心迷走神经作为心脏自主神经系统重要的神经，对于慢性心力衰竭的治疗有着重要的作用。近年来，多个研究发现迷走神经刺激通过减少炎性因子及相关蛋白的表达、凋亡相关蛋白的表达，改善心肌功能及心室重塑等，从而对心脏功能进行保护，延缓慢性心力衰竭的进展。然而，关于迷走神经在慢性心力衰竭炎症及凋亡机制的相关报道较少，因此本文综述了心迷走神经的解剖、治疗的可能机制、迷走神经刺激实用参数以及近年来有关迷走神经刺激在慢性心力衰竭炎症和凋亡机制中的应用和最新临床进展，为后续相关研究开展提供借鉴。

【关键词】 心力衰竭；迷走神经刺激术；慢性心力衰竭；炎症；凋亡；综述
【中图分类号】 R 541.62 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0693

## Advances in the Application of Vagus Nerve Stimulation in Inflammation and Apoptosis Mechanism of Chronic Heart Failure

*HU Yuchi，DAI Songyuan，ZHAO Ling*，ZHAO Lulu*
*Department of Cardiology，the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University，Kunming 650500，China*
**Corresponding author：ZHAO Ling，Professor；E-mail：zhaoling580@126.com*

【Abstract】 As a crucial component of the cardiac autonomic nervous system，the cardiac vagus nerve plays a significant role in the management of chronic heart failure. In recent years，several studies have found that vagus nerve stimulation protects cardiac function and delays the progression of chronic heart failure by reducing the expression of inflammatory factors and related proteins，apoptosis-related proteins，and improving myocardial function and ventricular remodeling. However，there are limited reports related to the mechanism of inflammation and apoptosis of the vagus nerve in chronic heart failure. Hence，this article reviews the anatomy of the cardiac vagus nerve，potential treatment mechanisms，practical parameters of vagus nerve stimulation，and the recent applications and clinical progress of vagus nerve stimulation in inflammation and apoptosis mechanisms in chronic heart failure，in order to provide a reference for the future related research.

【Key words】 Heart failure；Vagus nerve stimulation；Chronic heart failure；Inflammation；Apoptosis；Review

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是一组症状和/或体征由心脏结构和/或功能异常引起的心脏临床综合征[1]。近年来，CHF的发生率和死亡率[2]呈现上升趋势。尽管药物治疗和设备治疗技术相对成熟，但对于CHF的预后和临床转归的疗效仍不够理想。迷走神经刺激（vagus nerve stimulation，VNS）是一种新型干预CHF的治疗方法，现已广泛应用于动物和临床试验研究，并且取得了一定的成果以及具备一定的安全和有效性[3-8]。虽然VNS在慢性心力衰竭治疗上具有良好效应，但其治疗机制多年来仍未得到确证。因此，本文综述了心迷走神经的解剖、治疗的可能机制、VNS实用参数以及近年来有关VNS在CHF炎症和凋亡机制中

基金项目：国家自然科学基金项目（82160080）；云南省“兴滇英才支持计划项目”（YNWR-MY-2020-011，XDYC-QNRC-2022-0315）
引用本文：胡宇驰，代松源，赵玲，等. 迷走神经刺激在慢性心力衰竭炎症及凋亡机制中的应用研究进展［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0693.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
HU Y C，DAI S Y，ZHAO L，et al. Advances in the application of vagus nerve stimulation in inflammation and apoptosis mechanism of chronic heart failure［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

的应用和最新临床进展，为后续 VNS 在 CHF 的应用提供一定的参考。

## 1 心迷走神经的解剖及功能

### 1.1 解剖

迷走神经起源于延髓的迷走神经背核和疑核[9]，心迷走神经自这两个核心发出。心迷走神经经过颈部下行进入胸腔，经过下腔静脉和肺静脉，以及左心房下部的交界处，这个交界处是心迷走神经的神经节。此外，在房室沟的脂肪垫中也存在着心迷走神经的神经节。神经节后纤维由此发出，穿过房室沟，在心内膜下分布广泛，管理着心脏神经节的活动，从而控制心率和压力反射调节[10]。

### 1.2 功能

在健康人群中，心迷走神经与心交感神经相互依存、相互拮抗，维持稳定的动态平衡，保障心脏的正常运行。但在病理情况下，心交感神经过度激活，心迷走神经过度抑制，导致迷走 – 交感神经的动态平衡被打破，进而加重心肌纤维化，甚至出现不可逆的心室重构，最终导致心功能失代偿，引发心力衰竭。迷走神经的功能包括对一氧化碳的调控，从而影响心功能及心肌收缩力[11]；VNS 可以增加乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）的释放，减少氧化应激[3]，恢复心脏自主神经平衡，抑制炎症反应，减少心肌细胞损伤[4]。因此，治疗 CHF 可以通过抑制心交感神经的激活，兴奋心迷走神经来实现。

## 2 VNS 治疗 CHF 的可能机制

随着研究的深入，有关 VNS 治疗 CHF 的可能机制相继提出，且有着一定动物或临床研究的支持，以下是研究中广泛认可的机制。

### 2.1 改善自主神经失衡

VNS 的重要机制之一是改善自主神经失衡。相关研究证实，VNS 可以调节自主神经状态的不平衡，从而缓解 CHF 症状并改善预后[5-8]。此外，VNS 还可以解除心迷走神经抑制，防止心交感神经过度激活，并延缓心脏重构，从而减少危及生命的快速心律失常的风险。研究表明，在 VNS 应用于 CHF 的治疗中，去甲肾上腺素水平显著下降，证明了心迷走神经可以拮抗心交感神经，改善心脏自主神经的失衡[12]。

### 2.2 抑制炎症反应

炎症在 CHF 的发展中扮演着重要的角色。研究证实，VNS 可以抑制炎症反应，具有抑制巨噬细胞活化和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）合成的潜力[13]。STAVRAKIS 等[14]的研究发现，低水平的经皮 VNS（low-level vagus nerve stimulation，LL-VNS）能够抑制人体的炎症反应，并且 CHF 患者经 VNS 治疗后，显著降低了心肌中的炎性因子，包括 TNF-α 和白介素（interleukin，IL）8 等。

### 2.3 对一氧化氮（nitric oxide，NO）的调节

VNS 通过调节 NO 释放来影响心脏功能。NO 由内皮细胞一氧化氮合酶产生，能促进心肌舒张，调节心肌收缩力并促进冠状动脉灌注，且在调节细胞生长、程序性细胞死亡、血管舒张和抗血栓中起着重要作用[15]。ALLEN 等[16]发现低电压和高频 VNS 可以显著改变左心室中 NO 的释放，从而调节心肌收缩力，降低心肌耗氧量，对心肌起到保护作用。

### 2.4 对心率的控制

迷走神经在心率控制中也具有重要作用。流行的理论是，通过一定的 VNS 降低心率，从而抑制交感神经兴奋和促炎细胞因子形成，且促进 NO 的形成和间隙连接蛋白在心肌内表达[17]。此外，VNS 通过降低心率、延长心室舒张期的充盈时间和减少心肌耗氧量来影响心脏功能。

## 3 VNS 治疗 CHF 的相关研究

### 3.1 VNS 参数的设定

VNS 是侵入性神经刺激方法，其装置由一个脉冲发生器、缠绕在迷走神经周围的螺旋状电极和一根连接导线组成。为获得良好的疗效，其常规放置于左侧迷走神经的颈部，并在此前的研究也得到证实[18]。刺激参数设置包括：传递电流、脉冲传递持续时间、脉冲间歇时间等，制造商对参数的建议是刺激强度为 1.5 mA、信号频率为 30 Hz、脉冲宽度为 250 μs、间歇时间为 12 s[19]。而在最近的一项研究中，THOMAS 等[20]对 VNS 的设置进行了系统的研究，发现缓慢增加电流强度（每 1~3 周增加 0.25 mA），刺激频率由 30 Hz 调整为 20 Hz，不仅能获得到良好治疗效果，且有利于减少不良反应发生，但该研究并未对 VNS 的刺激时间进行探讨。

因此，LI 等[21]对 CHF 大鼠进行短时间的 VNS 治疗（3~7 d）后发现，相较于对照组，VNS 组的左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室舒张末期容积（left ventricular end-diastolic volume，LVEDV）与左心室收缩末期容积（left ventricular end-systolic volume，LVESV）等指标得到明显改善且心肌细胞的排列紊乱程度也得到一定改善，证实 VNS 有一定改善心肌重塑的功能。而在一项长时间（18 个月）VNS 治疗 CHF 的研究中，接受不同时间（6、18 个月）VNS 治疗的患者与对照组相比，LVEF、LVEDV 与 LVESV 等指标同样得到改善，心肌纤维化程度及心肌重塑也得到了一定的改善；而两治疗组虽然因刺激时间延长，心功能指标及纤维化程度有所改善，但治疗疗效并未因时间的延长表现出显著的差异[22]。同样，在

关于通过左颈 VNS 或右颈 VNS 治疗慢性心力衰竭患者（Autonomic Regulation Therapy Via Left or Right Cervical Vagus Nerve Stimulation In Patients With Chronic Heart Failure，ANTHEM-HF）的研究中也得到相应的证实[6]。总之，VNS 对心脏功能及心肌重塑有改善作用，且其治疗效果因刺激时间和刺激参数的不同而不同。但 VNS 刺激时间和刺激参数的设定仍是一个难题，还需要更多的临床研究验证。

**3.2　VNS 在 CHF 炎症机制中的研究**

对 VNS 在 CHF 治疗中的应用进行大量研究后，随着研究的深入，VNS 治疗 CHF 的部分机制已被揭示，尤其是在炎症机制中取得了重大突破。

2019 年，ZHOU 等[23]纳入了 48 只 Dahl 盐敏感（DS）大鼠并分组：LS（Low Salt，0.3% NaCl 低盐饮食）对照组（$n$=12）、HS（High Salt，4% NaCl 高盐饮食）组（$n$=36）。其中 HS 组又分为 LL-VNS 组（$n$=18）和假刺激组（$n$=18）。在模型建立完成并进行短时间（4 周）VNS 治疗后，LS 组的左心室炎性细胞浸润程度明显低于 HS 组，且 LL-VNS 组的 LV 炎性细胞浸润较 HS 组显著减少。在基因表达层面，发现 IL-11、IL-18 和 IL-23a、分泌型磷蛋白 1、骨桥蛋白在假刺激组中上调，而在 LL-VNS 组中下调。并且这些基因的表达与超声心动图左室测量值（周向应变）以及收缩压之间呈正相关关系。因此，有理由认为 LL-VNS 通过抑制心肌促炎和促纤维化基因的表达来防止左心室功能恶化。然而，在这项研究中，尚不能确定左心室肥厚消退与炎症和纤维化减少对舒张功能障碍的影响有多大。此外，之前的研究已经表明，干扰素 -γ 可以调节心肌肥厚而不依赖血压调节，因此，在不影响左心室肥厚的情况，舒张功能障碍能够得到改善。这些研究共同提示左心室炎症的改善可能导致舒张功能的增强。因此，进一步探索 VNS 在 CHF 治疗的炎症机制对舒张功能障碍的改善是有必要的。

为进一步探讨炎症机制，赵利等[24]进行了有关比格犬的动物实验，分为假手术组、CHF 组和 LL-VNS 组，在完成 CHF 模型建立并进行 LL-VNS 治疗后，发现 LL-VNS 组犬的 N 末端脑钠肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，Nt-proBNP）、C- 反应蛋白（C-Reaction Protein，CRP）和 TNF-α 水平均显著低于 CHF 组，而且心肌组织表现出心肌细胞排列更为整齐有序，总体上纤维增生和炎症细胞浸润也较少。此外，STAVRAKIS 等[14]进行了一项临床研究，纳入 52 例 CHF 患者并进行随机分组，VNS 组在接受为期 3 个月的治疗后，发现尽管左房室瓣流入多普勒速度与舒张早期左房室瓣环的速度之间无明显差异，但手术组在 TNF-α 和 IL-8 水平方面明显改善，有效改善了患者的整体炎症水平。总之，VNS 能够降低炎性因子水平，并对心肌组织的炎症浸润和炎症后增生具有一定改善作用，有助于抑制 CHF 的进一步恶化，为 CHF 患者长期治疗的临床结局提供了基础。

除了以上有关 VNS 治疗 CHF 的炎症机制外，有研究表明 CHF 晚期的关键特征之一是心肌葡萄糖摄取和利用的破坏[25]。这与脂肪酸转运蛋白肉碱棕榈酰转移酶（carnitine palmitoyl transferase，CPT）1-α 和葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）4 的下调以及丙酮酸脱氢酶激酶（pyruvate dehydrogenase kinase，PDK）4 的上调相关。于是在 2020 年，罗斌等[26]通过在大鼠左前降支冠状动脉（left anterior descending coronary artery，LAD）结扎来制备心肌梗死（myocardial infarction，MI）模型，研究结果发现，与假刺激组相比，VNS 成功减轻心脏引发的典型炎症过程，并减少了细胞凋亡。同时，伴随着 VNS 的治疗，心肌中磷酸化蛋白激酶水平的升高，P53 和 P16 水平的降低，以及 P65- 核因子 κB 核转位的降低。另外，VNS 还显著增加了与心肌收缩相关的心肌肌节结构基因表达，如 α- 肌动蛋白、肌［内］- 质网 $Ca^{2+}$ ATPase2、心脏肌钙蛋白 T 和原肌球蛋白 1，并改善了心肌的肌节组织。此外，在 VNS 治疗下，心脏中的 CPT1-α 和 GLUT4 水平降低，PDK4 表达增加，并进一步发现，新的信号通路苏氨酸激酶（namely protein kinase，AKT）/ 转录因子 FOXO 3A/ 血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factors，VEGF），该通路的激活增加了主要组织相容性复合物 α 表达、肌节组织化和腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）产生，表明该通路可能促进了受损心脏中心肌细胞表型和能量代谢的改善，最终改善心脏的心肌肌节结构和心功能，同时优化心肌细胞的肌节组织和能量代谢，减轻心肌炎症浸润程度，从而阻止心脏代偿性肥厚向失代偿性心力衰竭转变。该研究提供了一种新颖且有前景的临床策略，并说明了 VNS 改善心肌细胞表型是伴随代谢过程的优化[26]。

此后，孙瑜等[27]设计了一个特殊而具有重要意义的实用系统，即基于摩擦电纳米发电技术的闭环自供电 LL-VNS 系统，选择雄性 SD 大鼠随机分成四组：对照组、假手术组、模型组和治疗组（LL-VNS 组）。此后，通过 LL-VNS 混合纳米发电机的闭环自供电低水平 VNS 系统进行治疗 4 周（刺激强度为 5~15 La），研究结果显示，治疗组较模型组的胶原体积分数明显降低，连接蛋白 43（connexin 43，Cx43）、细胞淋巴瘤 2 基因（B cell lymphoma 2，Bcl-2）的表达水平明显增加和 Bax 蛋白表达、Cx43 偏侧划水平显著减弱。此外，通过测定心肌组织中 TNF-α 和 IL-6 的含量，发现治疗组的动脉血中炎性分子减少。表明 LL-VNS 改善了心肌纤维化，抑制了心房肌细胞的凋亡通过，并可以减少炎性因子的

浸润，防止心肌细胞的进一步损伤。而且 LL-VNS 的刺激强度远低于 VNS，这意味着治疗对器官的影响更小，导致的不良反应更少。总之，基于纳米发生器的闭环 LL-VNS 具有良好的抗心律失常和抗炎特性，并且可能大大提高刺激治疗的靶向性。未来，该系统将有助于推动家庭健康监护的发展，降低临床治疗成本，同时也为 VNS 应用于心脏炎症和凋亡研究提供了新思路与方向。

综上所述，VNS 可以通过减少炎性因子的释放来改善心肌的功能，并减轻炎症对其造成的影响。近年来的研究在 VNS 治疗 CHF 的炎症机制方面取得了重要发现，并提出了实用的应用系统。因此，有必要对这一机制进行深入研究。

### 3.3 VNS 在 CHF 凋亡机制中的研究

研究表明，炎症与凋亡在 CHF 发病机制中相互依存。近年来，VNS 除了在 CHF 炎症机制研究中取得了一定突破外，在凋亡机制研究中也有了重要发现。

XUAN 等[28]将 58 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组（SO-SS 组）、假刺激组（CHF-SS 组）以及刺激组（CHF-VNS 组），并持续治疗 3 周，结果显示，CHF-SS 组中非编码 RNA205（MicroRNA205，MIR-205）的表达水平显著升高，而 CHF-VNS 组中显著降低，且 MIR-205 表达水平能够反应 CHF 的心肌凋亡水平。表明 VNS 治疗可能通过降低 MIR-205 表达水平改善心肌的凋亡，延缓 CHF 进程并改善预后。

除对 MIR-205 研究外，有研究表明，心肌细胞凋亡的调控中最有意义的基因为 Bcl-2 与 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）。Bcl-2 通过减少机体氧自由基的生成和降低细胞内 $Ca^{2+}$ 的流入来抑制细胞凋亡；而 Bax 通过抑制 Bcl-2 的表达，增加细胞内 $Ca^{2+}$ 的流入而诱导细胞凋亡[29-32]。因此，Bcl/Bax 的比值常用来指示细胞凋亡程度。BEAUMONT 等[33]对 18 只豚鼠进行了实验，除 4 只豚鼠在 MI 建模中死亡，剩下的 14 只豚鼠被随机分为刺激组（VNS-MI 组）和不刺激组（MI 组），同时，使用未进行手术的年龄匹配动物作为并行对照组；经过 90 天的慢性、间歇性（连续循环）、低强度的左颈 VNS 治疗后，VNS-MI 组的 Bax 水平较 MI 组的水平明显降低而 Bcl-2 的水平有明显增加，而通过 VNS 的治疗，VNS-MI 组与对照组的 Bax 水平和 Bcl-2 的水平并没有明显差异。上述结果表明，VNS 能够通过降低 Bax 和增加 Bcl-2 水平来影响心肌细胞的凋亡。为更进一步证实 VNS 的治疗降低 CHF 中 Bcl、Bax 水平，张秀等[34]选择了 40 只健康的 Wistar 大鼠，并将其随机分为假手术组（SO 组）、CHF 组、生理性缺血组（PIT 组）和迷走神经切断组（VN-CUT 组），在建模后完成 8 周治疗；结果发现与 VN-CUT 组相比，CHF 组的 Bcl-2/Bax 比值显著降低。上述结果表明，切断迷走神经后 Bcl-2 的表达下调，而 Bax 的表达上调，细胞凋亡程度增加。提示 VNS 能够通过降低 Bax 水平来影响心肌细胞的凋亡。然而，暂无研究证实 VNS 对心肌细胞凋亡的直接作用，需要进一步对凋亡机制进行研究。

以上研究证实了 VNS 确实能够在 CHF 的凋亡过程中发挥作用，影响心肌细胞的凋亡，为后续研究提供了方向。

### 3.4 VNS 治疗 CHF 的临床研究进展

近来，VNS 在 CHF 中的应用除在机制上取得重大突破外，在临床研究中，NEARING 等[35]于 2021 年进行了一项 ANTHEM-HF 的研究，通过对 CHF 患者应用低强度和高强度的 VNS 治疗 24 个月，发现高强度组的内在心率恢复程度显著增加，而低强度组仅较小幅度增加，同时患者 LVEF 均显著改善，表明了 VNS 的强度不同，可能对于 VNS 的治疗有一定的影响。但该研究样本来源较单一且样本量较少，后续可进行大规模试验进一步验证。KONSTAM 等[36]进行了一项大规模的随机临床对照试验以确定 VNS 对 CHF 患者的治疗效果，在经过几个月随访后发现：VNS 治疗的患者，6 min 步行试验、LVEF、生活质量均较基线水平有所改善，并且超过了联合指南指导的药物治疗的效果。此外，近期 KUMAR 等[37]对 ANTHEM-HF 研究进行改良后，同样发现经过 12 个月治疗后的患者美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）分级（$P<0.0001$）、6 min 步行距离（$P<0.05$）和生活质量（$P<0.0001$）得到改善，自主神经张力和反射得到改善。由此可见，近期 VNS 治疗 CHF 在一定程度上取得了成功，对改善患者 HYHA 分级、6 min 步行试验、LVEF、延缓心室重塑等都发挥了一定作用。

## 4 小结与展望

CHF 是多种心脏病的终末期，发病率和死亡率较高[38]。尽管 CHF 已经研究了几十年，但其治疗方式及治疗手段对 CHF 的预后和临床转归的疗效仍不够理想。因此，本文对新型的治疗方法 VNS 进行综述，探讨其对于 CHF 治疗的相关机制，并着重描述了 VNS 在 CHF 中的炎症及凋亡机制中的应用。

在 VNS 治疗 CHF 炎症机制的探索中，ZHOU 等[23]通过研究发现，在接受 VNS 治疗后的 DS 大鼠，心肌中炎性细胞和炎性因子及炎性基因的表达确有所减少。在后续研究中，赵利等[14]、STAVRAKIS 等[24]在大型动物及临床上的研究均证实了 VNS 治疗能有效降低心力衰竭指标和炎性因子指标。罗斌等[26]、孙瑜等[27]更深入地对 VNS 治疗 CHF 的炎症机制作出了解释，VNS 通过形成 ACh-m/nAChR-FOXO 3A-VEGF-A/B 整合信

号系统和改善 Cx43 的表达，促进了受损心脏中心肌细胞表型和能量代谢的改善并提高 Bcl2/Bax 的比值，减轻心脏中典型炎症过程及减少炎性因子的浸润，防止炎症对心肌细胞的进一步损伤。在应对 CHF 引起不良损伤上，通过 VNS 治疗能有效改善减少心肌细胞的凋亡，XUAN 等[28]发现 VNS 治疗通过 MIR-205 改善 CHF 引起的心肌凋亡，并且 BEAUMONT 等[29]、张秀等[34]的研究也证实了 Bcl-2/Bax 比值的显著下调减轻心肌细胞的凋亡与 VNS 治疗有着密切的关系。上述研究对于更进一步了解 VNS 在治疗 CHF 中的应用机制有着一定帮助，为临床医生提供了新颖且有前景的临床策略，同时也为 VNS 应用于心脏炎症和凋亡研究提供了新思路与方向。

尽管 VNS 应用于 CHF 有了较大进展且解释了不同的治疗机制[39-40]，但也存在着一定不足。相关研究表明，选取 VNS 的最佳剂量和刺激参数是一大难题。干预剂量是治疗成功的基础，然而现没有一个明确的衡量标准，这可能会阻碍 VNS 的发展。此外，大型临床试验心力衰竭的神经心脏治疗（Neural Cardiac Therapy for Heart Failure，NECTAR-HF）和 ANTHEM-HF 并没有取得预期的结果[32-33]，也需要进一步探讨 VNS 治疗在 CHF 的机制。近年来在炎症及凋亡机制的研究领域，尽管从细胞因子、炎症通路等说明了部分机制，但该领域的研究方案仍需要完善，设置不同刺激参数梯度进行研究，阐明在代谢过程中，糖酵解和氧化磷酸化对 ATP 生成的相对贡献和在 VNS 治疗中的相关机制等。

现关于 VNS 治疗 CHF 机制除在炎症和凋亡上的研究外，针对“肠心轴”机制[41-42]的探索和治疗可能会进一步提高人们对 VNS 治疗 CHF 机制的认识，得到有希望的治疗靶点。

本文对 VNS 在 CHF 炎症及凋亡机制中的研究进行了综述，探讨了 VNS 在该领域的新发现，VNS 可以通过减少炎性因子和相关蛋白的表达，减少凋亡相关蛋白的表达改善心肌功能，改善 CHF，并讨论了 VNS 在 CHF 中抗炎和凋亡方面的作用机制及存在的不足。本文提供了关于 VNS 在 CHF 研究的新思路、新方法，提供可能的治疗靶点。然而 VNS 应用于 CHF 仍需大量研究，因此，为了更好地将 VNS 应用于临床，需要进一步探讨其机制。

作者贡献：胡宇驰、代松源负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；赵璐露、赵玲负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

胡宇驰：https://orcid.org/0009-0007-1703-9904

赵玲：https://orcid.org/0009-0002-9588-0751

## 参考文献

[1] 张永珍，范媛媛. 心力衰竭通用定义和分类解读[J]. 中国心血管杂志，2021，26（5）：409-412. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2021.05.001.

[2] MARTIN N，MANOHARAN K，DAVIES C，et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction[J]. Cochrane Database Syst Rev，2021，5（5）：CD012721. DOI：10.1002/14651858.CD012721.pub3.

[3] ANAND I S，KONSTAM M A，KLEIN H U，et al. Comparison of symptomatic and functional responses to vagus nerve stimulation in ANTHEM-HF，INOVATE-HF，and NECTAR-HF[J]. ESC Heart Fail，2020，7（1）：75-83. DOI：10.1002/ehf2.12592.

[4] ARIMURA T，SAKU K，KAKINO T，et al. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and prevents subsequent heart failure[J]. Int J Cardiol，2017，227：704-710. DOI：10.1016/j.ijcard.2016.10.074.

[5] DICARLO L A，LIBBUS I，KUMAR H U，et al. Autonomic regulation therapy to enhance myocardial function in heart failure patients：the ANTHEM-HFpEF study[J]. ESC Heart Fail，2018，5（1）：95-100. DOI：10.1002/ehf2.12241.

[6] SANT'ANNA L B，COUCEIRO S L M，FERREIRA E A，et al. Vagal neuromodulation in chronic heart failure with reduced ejection fraction：a systematic review and meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med，2021，8：766676. DOI：10.3389/fcvm.2021.766676.

[7] HADAYA J，ARDELL J L. Autonomic modulation for cardiovascular disease[J]. Front Physiol，2020，11：617459. DOI：10.3389/fphys.2020.617459.

[8] SHARMA K，PREMCHAND R K，MITTAL S，et al. Long-term follow-up of patients with heart failure and reduced ejection fraction receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF pilot study[J]. Int J Cardiol，2021，323：175-178. DOI：10.1016/j.ijcard.2020.09.072.

[9] OTTAVIANI M M，MACEFIELD V G. Structure and functions of the vagus nerve in mammals[J]. Compr Physiol，2022，12（4）：3989-4037. DOI：10.1002/cphy.c210042.

[10] SHAFFER C，BARRETT L F，QUIGLEY K S. Signal processing in the vagus nerve：hypotheses based on new genetic and anatomical evidence[J]. Biol Psychol，2023，182：108626. DOI：10.1016/j.biopsycho.2023.108626.

[11] 薛松维. 心力衰竭非药物治疗之无创迷走神经刺激术（55）[J]. 中国乡村医药，2019，26（17）：27-28. DOI：10.19542/j.cnki.1006-5180.003199.

[12] DOLPHIN H，DUKELOW T，FINUCANE C，et al. "The wandering nerve linking heart and mind" -the complementary role of transcutaneous vagus nerve stimulation in modulating neuro-cardiovascular and cognitive performance[J]. Front Neurosci，2022，16：897303. DOI：10.3389/fnins.2022.897303.

[13] CARAVACA A S，GALLINA A L，TARNAWSKI L，et al. Vagus nerve stimulation promotes resolution of inflammation by

a mechanism that involves Alox15 and requires the α7nAChR subunit [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119 (22): e2023285119. DOI: 10.1073/pnas.2023285119.
[14] STAVRAKIS S, ELKHOLEY K, MORRIS L, et al. Neuromodulation of inflammation to treat heart failure with preserved ejection fraction: a pilot randomized clinical trial [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (3): e023582. DOI: 10.1161/JAHA.121.023582.
[15] SABBAH H N, ILSAR I, ZARETSKY A, et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2011, 16 (2): 171-178. DOI: 10.1007/s10741-010-9209-z.
[16] ALLEN E, PONGPAOPATTANAKUL P, CHAUHAN R A, et al. The effects of vagus nerve stimulation on ventricular electrophysiology and nitric oxide release in the rabbit heart [J]. Front Physiol, 2022, 13: 867705. DOI: 10.3389/fphys.2022.867705.
[17] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. Circulation, 2017, 136 (6): e137-161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
[18] COOPER C M, FARRAND A Q, ANDRESEN M C, et al. Vagus nerve stimulation activates nucleus of solitary tract neurons via supramedullary pathways [J]. J Physiol, 2021, 599 (23): 5261-5279. DOI: 10.1113/JP282064.
[19] MARTLÉ V, VAN HAM L M, BOON P, et al. Vagus nerve stimulator placement in dogs: surgical implantation technique, complications, long-term follow-up, and practical considerations [J]. Vet Surg, 2016, 45 (1): 71-78. DOI: 10.1111/vsu.12427.
[20] HARCOURT-BROWN T R, CARTER M. Implantable vagus nerve stimulator settings and short-term adverse effects in epileptic dogs [J]. J Vet Intern Med, 2021, 35 (5): 2350-2358. DOI: 10.1111/jvim.16226.
[21] LI Y, XUAN Y H, LIU S S, et al. Short-term vagal nerve stimulation improves left ventricular function following chronic heart failure in rats [J]. Mol Med Rep, 2015, 12 (2): 1709-1716. DOI: 10.3892/mmr.2015.3597.
[22] DE FERRARI G M, STOLEN C, TUINENBURG A E, et al. Long-term vagal stimulation for heart failure: eighteen month results from the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) trial [J]. Int J Cardiol, 2017, 244: 229-234. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.036.
[23] ZHOU L P, FILIBERTI A, HUMPHREY M B, et al. Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Exp Physiol, 2019, 104 (1): 28-38. DOI: 10.1113/EP087351.
[24] 赵利，苏玮，王坤，等．经皮迷走神经耳支刺激改善心力衰竭犬的心功能研究［J］．医学信息，2020，33（11）：58-60，71. DOI：10.3969/j.issn.1006-1959.2020.11.018.
[25] HOU B, WANG D D, QIU Y H, et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure [J]. J Clin Invest, 2020, 130 (11): 6054-6063. DOI: 10.1172/JCI138538.
[26] LUO B, WU Y, LIU S L, et al. Vagus nerve stimulation optimized cardiomyocyte phenotype, sarcomere organization and energy metabolism in infarcted heart through FoxO3A-VEGF signaling [J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (11): 971. DOI: 10.1038/s41419-020-03142-0.
[27] SUN Y, CHAO S Y, OUYANG H, et al. Hybrid nanogenerator based closed-loop self-powered low-level vagus nerve stimulation system for atrial fibrillation treatment [J]. Sci Bull, 2022, 67 (12): 1284-1294. DOI: 10.1016/j.scib.2022.04.002.
[28] XUAN Y H, LIU S S, LI Y, et al. Short-term vagus nerve stimulation reduces myocardial apoptosis by downregulating microRNA-205 in rats with chronic heart failure [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (5): 5847-5854. DOI: 10.3892/mmr.2017.7344.
[29] WANG Y, ZHANG Y. LncRNA CAIF suppresses LPS-induced inflammation and apoptosis of cardiomyocytes through regulating miR-16 demethylation [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9 (4): 1468-1478. DOI: 10.1002/iid3.498.
[30] ZHANG X Y, GAO Y K, WU H Y, et al. LncRNA HOX transcript antisense RNA mitigates cardiac function injury in chronic heart failure via regulating microRNA-30a-5p to target KDM3A [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26 (5): 1473-1485. DOI: 10.1111/jcmm.17160.
[31] FENG Y L, YAN B, CHENG H J, et al. Knockdown circ_0040414 inhibits inflammation, apoptosis and promotes the proliferation of cardiomyocytes via miR-186-5p/PTEN/AKT axis in chronic heart failure [J]. Cell Biol Int, 2021, 45 (11): 2304-2315. DOI: 10.1002/cbin.11678.
[32] LI T, QIAN D, GUOYAN J, et al. Downregulated long noncoding RNA LUCAT1 inhibited proliferation and promoted apoptosis of cardiomyocyte via miR-612/HOXA13 pathway in chronic heart failure [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (1): 385-395. DOI: 10.26355/eurrev_202001_19937.
[33] BEAUMONT E, SOUTHERLAND E M, HARDWICK J C, et al. Vagus nerve stimulation mitigates intrinsic cardiac neuronal and adverse myocyte remodeling postmyocardial infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309 (7): H1198-1206. DOI: 10.1152/ajpheart.00393.2015.
[34] 张秀，程怡慧，张心彤，等．生理性缺血训练改善心肌梗死后慢性心力衰竭大鼠心功能及心室重塑的神经机制［J］．中国康复医学杂志，2021，36（8）：915-922. DOI：10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.003.
[35] NEARING B D, LIBBUS I, CARLSON G M, et al. Chronic vagus nerve stimulation is associated with multi-year improvement in intrinsic heart rate recovery and left ventricular ejection fraction in ANTHEM-HF [J]. Clin Auton Res, 2021, 31 (3): 453-462. DOI: 10.1007/s10286-021-00780-y.
[36] KONSTAM M A, MANN D L, UDELSON J J E, et al. Advances in our clinical understanding of autonomic regulation therapy using vagal nerve stimulation in patients living with heart

failure［J］. Front Physiol，2022，13：857538. DOI：10.3389/fphys.2022.857538.

［37］KUMAR H U，NEARING B D，MITTAL S，et al. Autonomic regulation therapy in chronic heart failure with preserved/mildly reduced ejection fraction：anthem-HFpEF study results［J］. Int J Cardiol，2023，381：37-44. DOI：10.1016/j.ijcard.2023.03.030.

［38］WANG H，SHI J J，SHI S Q，et al. Bibliometric analysis on the progress of chronic heart failure［J］. Curr Probl Cardiol，2022，47（9）：101213. DOI：10.1016/j.cpcardiol.2022.101213.

［39］VERRIER R L，LIBBUS I，NEARING B D，et al. Multifactorial benefits of chronic vagus nerve stimulation on autonomic function and cardiac electrical stability in heart failure patients with reduced ejection fraction［J］. Front Physiol，2022，13：855756. DOI：10.3389/fphys.2022.855756.

［40］ELAMIN A B A，FORSAT K，SENOK S S，et al. Vagus nerve stimulation and its cardioprotective abilities：a systematic review［J］. J Clin Med，2023，12（5）：1717. DOI：10.3390/jcm12051717.

［41］DU Z Y，WANG J L，LU Y Y，et al. The cardiac protection of Baoyuan Decoction via gut-heart axis metabolic pathway［J］. Phytomedicine，2020，79：153322. DOI：10.1016/j.phymed.2020.153322.

［42］SUN W J，DU D B，FU T Z，et al. Alterations of the gut microbiota in patients with severe chronic heart failure［J］. Front Microbiol，2022，12：813289. DOI：10.3389/fmicb.2021.813289.

（收稿日期：2023-10-12；修回日期：2023-12-04）

（本文编辑：康艳辉）